

1969

UNTERSUCHUNGEN ÜBER EXPERIMENTELLE INTRAOKULARE
DRUCKSTEIGERUNG BEIM KANINCHEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Werner Elbel
aus Heidelberg

Bonn 1969

UNTERSUCHUNGEN ÜBER EXPERIMENTELLE INTRAOKULARE
DRUCKSTEIGERUNG BEIM KANINCHEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Werner Elbel
aus Heidelberg

Bonn 1969

Angefertigt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Bonn

Referent: Professor Dr. O. Hockwin

Korreferent: Professor Dr. E. Weigelin

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juni 1969

Aus dem INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE OPHTHALMOLOGIE BONN

Direktor: Professor Dr. E. Weigelin

Herstellung: R. Schwarzbald, 5301 Witterschlick b. Bonn

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

I. Literaturverzeichnis

II. Problemstellung

III. Literatur

1. Pilocarpin - pharmakologische Eigenschaften

und therapeutische Verwendung

2. Die Linse

a) Anatomie und Physiologie

b) Anatomische Besonderheiten

der Kaninchenlinse

c) Der Linsenstoffwechsel

d) Der Einfluß von Pilocarpin

auf den Stoffwechsel der Linse

3. Experimentelles Glaukom

IV. Experimenteller Teil

1. Material

2. Versuchsanordnung

3. Ergebnisse und Diskussion

der Untersuchungen

V. Zusammenfassung

VI. Abbildungen und Tabellen

I. Literaturverzeichnis

- 1) AXELSSON, U.: Glaucoma, miotic therapy and cataract.
Acta ophthalm. 46: 83-105 (1968)
- 2) BENTZEN, C.F.: Über experimentelles Glaukom beim Kaninchen und
über die Bedeutung des Kammerwinkels für den intraokularen Druck.
Graefes Arch. Ophthalm. 41: 42 (1895)
- 3) BERGGREN, L.: Lack of effect of citral on ocular tension.
Acta ophthalm. 35: 451 (1957)
- 4) BONOMI, L., RAGNETTI, E.: Studio dell'azione di tre amine simpato-
mimetiche sulla ipertensione oculare sperimentale nel
coniglio.
Boll. Oculist. 43: 448-456 (1964)
- 5) BROGNOLI, C.: L'introduzione di aria in C.A. può determinare
glaucoma?
Ann. Ottal. 81: 411-417 (1955)
ref. Zbl. f.d. ges. Ophthalm. 67: 129 (1956)
- 6) CARVALHO DE, C.A.: Histopathologie of retina and optic nerve
with experimental glaucoma.
AMA Arch. Ophthalm. 67: 483-487 (1962)
- 7) DARDENNE, U., DRECHSLER, G.: Die Aktivität der Milchsäuredehydro-
genase in tierischen und menschlichen Augenlinsen.
Graefes Arch. Ophthalm. 164: 156-162 (1961)
- 8) DAVSON, H.: The Eye Volume I
Academic Press New York/London 1962

- 9) DOBBIE, G.C., LANGHAM, P.: The influence of sanguinarine and argemone oil on the intraocular pressure of cats, rabbits and chickens.
Amer. J. Ophthal. 49: 1425 (1960)
- 10) ERDMANN, P.: Über experimentelles Glaukom nebst Untersuchungen am glaukomatösen Tierauge.
Graefes Arch. Ophthal. 66: 373 (1907)
- 11) FERRARI, L.: Zur Frage der Kataraktentstehung durch Addition kataraktogener Einflüsse. Linsenschädigung durch Kombination von Pilocarpin und Naphthalin bzw. Röntgenstrahlen.
Diss. Bonn 1968
- 12) FLOCKS, M., TSUKAHARA, I., MILLER, J.: Mechanically induced glaucoma in animals.
Amer. J. Ophthal. 48 (II): 11-18 (1959)
- 13) GARG, K.N., SANGHA, S.S.: Experimental glaucoma and ocular hypotensive effects of urea and mannitol.
Orient. Arch. Ophthal. 2: 121-127 (1964)
ref. Ophthal. Lit. London 18: 1462 (1964)
- 14) GORDON, D.M.: Medical management of ocular disease
Hoeber Medical Division Harper and Row Publishers 1964
- 15) HAKIM, S.A.E.: Argemone oil, sanguinarine and epidemic-dropsy glaucoma.
Brit. J. Ophthal. 38: 193-216 (1954)

- 16) HAMPERL, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie. S. 189
Springer Verlag Berlin/Göttingen/Heidelberg 1957
- 17) HANS, W., HOCKWIN, O., KLEIFELD, O.: Die Bestimmung des Sauerstoffverbrauches der Linse auf polarographischem Wege.
Graefes Arch. Ophthal. 157: 72 (1955)
- 18) HAUSSCHILD, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie
Georg Thieme Leipzig 1960
- 19) HOCKWIN, O., NEUMANN, H.G., KLEIFELD, O.: Das Verhalten der Linseneiweiße in Abhängigkeit vom Alter bei Meerschweinchen- und Rinderlinsen.
Graefes Arch. Ophthal. 160: 8-19 (1958)
- 20) HOCKWIN, O., SCHMUTTER, J., MÜLLER, H.K.: Untersuchungen über Gewicht und Volumen verschieden alter Rinderlinsen.
Graefes Arch. Ophthal. 166: 136-151 (1963)
- 21) HOCKWIN, O., KLEIFELD, O.: Das Verhalten von Fermentaktivitäten in einzelnen Linsenteilen unterschiedlich alter Rinder und ihre Beziehung zur Zusammensetzung des wasserlöslichen Eiweißes.
Eye Structure, II. Symp. J.W. Rohen Schattauer Verlag Stuttgart 1965 S. 395-401
- 22) HOCKWIN, O., OKAMOTO, T., LICHT, W., NOLL, E.: Effect of pilocarpine on lens metabolism.
Ophthalmologica 152: 46-56 (1966)

- 23) HOCKWIN, O., ELBEL, W.: Die Nebenwirkungen des Pilocarpin auf den Linsenstoffwechsel im glaukomatösen Kaninchenauge.
In Vorbereitung
- 24) HOLLWICH, F.: Einführung in die Augenheilkunde
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964
- 25) HUGGERT, A.: Obstruction of the outflow of aqueous humour, produced experimentally.
Acta ophthal. Kbh. 35: 1-10 (1957)
- 26) ISHIKAWA, F.: Experimentelles Glaukom beim Hund mit besonderer Rücksicht auf Sehnervenerkrankungen.
Graefes Arch. Ophthal. 124: 390 (1930)
- 27) JOHNSON, D.C.: Failure of sanguinarine and citral to produce glaucoma in rabbits.
Invest. Ophthal. 1 (III): 420 (1962)
- 28) KAZDAN, J.J., MACDONALD, R.I., FOLEY, P.J., ROYCE, J.: A technique for experimental angle block in rabbits avoiding the paracentesis reflex.
Amer. J. Ophthal. 59 (III): 463-465 (1965)
- 29) KLEIFELD, O., HOCKWIN, O., ARENS, P.: Gibt es einen Tätigkeitsstoffwechsel der Linse?
Graefes Arch. Ophthal. 156: 467-479 (1955)
- 30) KLEIFELD, O., HOCKWIN, O.: Über den KH-Stoffwechsel der Linse in Abhängigkeit vom Lebensalter und bei experimentell erzeugten Stoffwechselstörungen.
Ber. Deut. Ophthal. Ges. 60: 101-108 (1956)

- 31) KLEIFELD, O., HOCKWIN, O.: Die Bedeutung des Sauerstoffes für den Stoffwechsel der Linse.
Graefes Arch. Ophthalm. 162: 246-349 (1960)
- 32) KUPFER, C.: Studies of intraocular pressure. II. The histopathology of experimentally increased intraocular pressure in the rabbit.
Invest. Ophthalm. 1: 474-479 (1962)
- 33) KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1966
- 34) LANGHAM, M.E.: Influence of the intraocular pressure on the formation of the aqueous humour and the outflow resistance in the living eye.
Brit. J. Ophthalm. 43: 705-732 (1959)
- 35) LEACH, E.H., LLOYD, J.P.F.: Experimental ocular hypertension in animals.
Trans. Ophthalm. Soc. U.K. 76: 453-460 (1956)
- 36) LEBER, TH.: Studien über den Flüssigkeitswechsel im Auge.
Graefes Arch. Ophthalm. 19 (II): 87-185 (1873)
- 37) LEYDHECKER, W.: Glaukom. Ein Handbuch. S. 24-25
Springer Verlag Berlin/Göttingen/Heidelberg 1960
- 38) LIEB, W.A., SCHERF, H.J.: Papaveraceae-Alkaloide und Augendruck.
Klin. Mbl. f. Augenhk. 128: 686-705 (1956)
- 39) LOWE, R.F.: Amitriptyline and glaucoma.
Med. J. Austr. 53 (II): 509-510 (1966)

- 40) LUNTZ, M.H.: Experimental glaucoma in the rabbit.
Amer. J. Ophthalm. 61: 665-680 (1966)
- 41) MÖLLER, O.K.: Pharmakologie
Schwabe u. Co Verlag Basel/Stuttgart 1966
- 42) MÜLLER, H.K., KLEIFELD, O., HOCKWIN, O., DARDENNE, U.: Der Einfluß von
Pilocarpin und Mintacol auf den Stoffwechsel der Linse.
Ber. Deut. Ophthalm. Ges. 60: 115 (1956)
- 43) MÜLLER, H.K., KLEIFELD, O., ARENS, P., DARDENNE, U., FUCHS, R.,
HOCKWIN, O.: The phosphorous metabolism in the lens.
Amer. J. Ophthalm. 42: 431-473 (1956)
- 44) MÜLLER, H.K., DARDENNE, U., HOCKWIN, O., KLEIFELD, O., SCHAFFHAUSEN, G.:
Altersbedingte Veränderungen im Stoffwechsel der Linse.
18. Concil. ophthalm. 1958 belg., Acta 1: 750-763 (1959)
ref. Zbl. f.d. ges. Ophthalm. 82: 253 (1961)
- 45) MÜLLER, H.K., HOCKWIN, O., KLEIFELD, O.: Die Bestimmung von Pilocar-
pin im menschlichen Kammerwasser mit Hilfe der Polarographie.
Graefes Arch. Ophthalm. 162: 107-110 (1960)
- 46) MÜLLER, H.K., HOCKWIN, O., DARDENNE, U.: Über den Stoffwechsel der
Linse.
Almanach f.d. Augenhk. 1964 S. 101-120 J.F. Lehmanns Verlag München
- 47) OKAMOTO, T., HOCKWIN, O., KLEIN, W.: Zur Frage der Kataraktentstehung
durch Addition kataraktogener Einflüsse.
Graefes Arch. Ophthalm. im Druck

- 48) PARISOTTI, L.: Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese des Glaukoms.
zitiert nach Mbl. f. Augenhk. 49: 123 (1911)
- 49) PRINCE, J.H., DIESEM, CH.D., EGLITIS, J., RUSSELL, G.L.: Anatomy and histology of the eye and orbit in domestic animals.
Charles C. Thomas Publishers Springfield Illinois USA 1960
- 50) SALLMANN VON, L., GRIMES, P., MC ELVAIN, N.: Aspects of mitotic activity in relation to cell proliferation in the lens epithelium.
Exper. Eye Res. 1: 449-456 (1962)
- 51) SAMIS, W.D.: An experimental method to produce angle block in rabbits.
Amer. J. Ophthalm. 54: 1069-1091 (1962)
- 52) SCHMERL, E., STEINBERG, B.: Determination of ocular tension and rigidity in rabbits.
Amer. J. Ophthalm. 29: 1400-1404 (1946)
- 53) SCHREIBER, L., WENGLER, F.: Über experimentelles Glaukom mit besonderer Berücksichtigung seiner Wirkung auf Netzhaut und Sehnerv.
Graefes Arch. Ophthalm. 71: 102 (1909)
- 54) SEARS, M.L.: Outflow resistance of the rabbit eye: Technique and effects of acetazolamide.
AMA Arch. Ophthalm. 64: 823 (1960)
- 55) SERR, H.: Lehrbuch und Atlas der Augenheilkunde
Gustav Fischer Verlag Jena 1958
- 56) SOLLMANN, T.: A Manual of Pharmacology
W.B. Saunders Company Philadelphia/London 1957

- 57) STONE, H.H., PRIJOT, E.L.: The effect of a barbiturate and paraldehyde on aqueous humour dynamics in rabbits.

AMA Arch. Ophthalm. 54 834-840 (1955)

- 58) TARKKANEN, A.: Allgemeine und lokale Gefahren von Cholinesterasehemmern mit langer Wirkungsdauer.

III. Kongr. d. europ. Ges. f. Ophthalm. Amsterdam 1968

- 59) THOMAS, R.P.: Experimental transient glaucoma in animals.

AMA Arch. Ophthalm. 75: 92-98 (1966)

- 60) VOGT, A.: Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges.

Band 2 S. 351 Verlag J. Springer Berlin 1931

II. Problemstellung

1956 beobachteten Müller u. Mitarb.⁴²⁾ bei mehreren Glaukompatienten unter der drucksenkenden Therapie mit Pilocarpin rasch auftretende Linsentrübungen. Wo der Ansatzpunkt des schädigenden Einflusses von Pilocarpin liegt, ließ sich bisher nicht exakt feststellen. Experimentell gesichert ist die Verlangsamung der Linsenatmung durch Pilocarpin in therapeutischen Dosen⁴²⁾. Jedenfalls bewirkt die Verabfolgung von Pilocarpin allein nicht die Entstehung einer Katarakt.

Aus der klinischen Erfahrung ist bekannt, daß bei Diabetikern die Alterskatarakt häufiger anzutreffen ist, als bei Stoffwechselgesunden. Diese Tatsache, sowie die Beobachtung von Müller u. Mitarb., führen zu der Theorie der 'Additionskatarakt', einer Katarakt, bei der die Linsentrübungen durch die Addition verschiedener Noxen hervorgerufen werden. Die einzelnen Faktoren sind für sich genommen unterschwellig und bewirken erst durch ihr gemeinsames Auftreten einen sichtbaren Effekt.

Für die Kombination von Röntgenstrahlen und Pilocarpin, sowie Naphthalin und Pilocarpin ist der experimentelle Beweis für die Richtigkeit des Gedankens bereits erbracht. Pilocarpin beschleunigt das Auftreten von Linsentrübungen im Röntgenstrahlen- und im Naphthalin-vorgeschädigten Auge¹¹⁾.

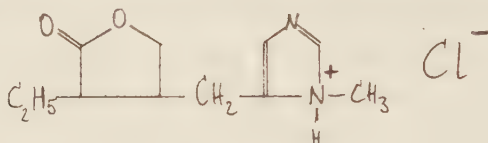
Die Beantwortung der Frage, ob erhöhter intraokularer Druck auch unterschwellig kataraktogen ist, würde sich aus der experimentellen Kombination von Pilocarpin und erhöhtem intraokularem Druck ergeben, da für Pilocarpin, wie auch für verschiedene indirekte Parasympa-

thomimetika (Cholinesterase-Hemmer) bei deren Anwendung zur Glaukombehandlung, einen kataraktogenen Nebeneffekt durch wiederholte Beobachtungen belegt ist 39) 58) 1).

Als Hauptproblem bei der Lösung dieser Frage erwies sich die Erzeugung eines experimentellen Glaukoms beim Kaninchen.

III. Literatur

1. Pilocarpin - pharmakologische Eigenschaften und therapeutische Verwendung



Pilocarpinchlorid ⁴¹⁾

Pilocarpin ist ein Alkaloid, das aus den Blättern (Folia Jabo-randi) von *Pilocarpus pennatifolius* gewonnen wird. *Pilocarpus* enthält außerdem noch die Alkaloide Isopilocarpin und Pilocarpidin. Die drei Substanzen unterscheiden sich in erster Linie in der Stärke ihrer Wirkung, wobei sich Pilocarpin als das Wirksamste erweist, während Pilocarpidin am schwächsten ist ⁵⁶⁾.

Pilocarpin zählt zu den direkten Parasympathomimetika ³³⁾. Seine muscarinartige Wirkung läßt sich durch Atropin aufheben ¹⁸⁾. Da das Pilocarpin nicht von der Cholinesterase angegriffen wird, übersteigt seine Wirkungsdauer die des Acetylcholins ¹⁴⁾.

In therapeutischen Dosen steht die Stimulierung von Speichel-, Schweiß-, Tränen-, Tracheal- und Bronchialdrüsen im Vordergrund. Daneben werden Bauchgrimmen, Übelkeit und Erbrechen als Ausdruck einer Reizung der glatten Muskulatur beobachtet. Eine allgemeine Anwendung, etwa als Diaphoreticum, wird heute insbesondere wegen der Nebenwirkungen auf das Herz abgelehnt ^{41) 33)}.

In der Ophthalmologie rangiert das Pilocarpin als Miotikum zur medikamentösen Regulierung des intraokularen Druckes an erster Stelle ⁵⁵⁾. Bei lokaler Applikation am Auge bewirkt die Kontraktion des M. sphincter pupillae eine extreme Miosis; der Spasmus des M. ciliaris hat Kurzsichtigkeit zur Folge ⁴¹⁾. Der vasodilatatorische Effekt des Pilocarpin macht die initiale Erhöhung des intraokularen Druckes verständlich, der sich sehr bald eine länger dauernde Phase der Drucksenkung anschließt ¹⁴⁾. Die senkende Wirkung spielt bei der Therapie des Glaukoms eine Rolle, während sie am gesunden Auge nicht zur Entfaltung kommt ²⁴⁾. Zur Drucksenkung kommt es durch die Erweiterung des Schlemmschen Kanals und der Fontanaschen Räume infolge der unter Miosis verdünnten Iriswurzel.

Wird 0,5 - 3,0 % iges Pilocarpin in Tropfen- oder Salbenform in den Conjunctivalsack appliziert, so kommt es nach ca. 20 min zur Kontraktion des M. sphincter pupillae. Das Wirkungsmaximum wird nach einer halben Stunde erreicht und hält 6 - 12 Stunden an ⁴¹⁾. Die drucksenkende Wirkung ist auf 4 - 5 Stunden begrenzt ¹⁴⁾.

2. Die Linse

a) Anatomie und Physiologie

Die Linse ist rein ektodermalen Ursprungs. Ihr eigenartiger Wachstumsmodus ist daher analog den Verhornungsvorgängen an der äußeren Haut zu verstehen. Jedoch werden hier die älteren Zellen nicht abgestossen, sondern die jeweils ältesten Fasern befinden sich im Zentrum des Organs, wo sie sich unter Wasserverlust abplatten. Der Kernsklerose steht das appositionelle Wachstum gegenüber, das von den Epithelien am Äquator ausgeht. Dieser Prozess läuft während des gesamten Lebens ab.

Infolge dessen nimmt die Linse ständig an Gewicht und Volumen zu^{55) 8)}.

Die biologische Wachstumskurve stellt auch für die Linse eine e-Funktion dar. Bei Rindern ist die Relation von Linsengewicht zum Alter des Tieres so gut untersucht, daß z.B. für die Ermittlung von Altersgruppen von einer Größe auf die Zweite geschlossen werden kann²⁰⁾.

In mehrfacher Hinsicht gebührt der Linse eine Sonderstellung. Sie ist mit einem durchschnittlichen Proteingehalt von 35 % das eiweißreichste Organ. Sie besitzt weder Blut- und Lymphgefäße noch Nerven, und ist somit bei ihrer Ernährung zur Hauptsache auf das Kammerwasser angewiesen⁸⁾. Die Tatsache, daß der Stoffaustausch durch aktiven Transport, Diffusion und Osmose mit dem umgebenden Medium ohne Beteiligung des Gefäßsystems erfolgt, ermöglicht es, die Linse unter quasi physiologischen Bedingungen zu inkubieren. Einen weiteren Vorteil bei vergleichenden Untersuchungen in Abhängigkeit vom Lebensalter bietet das gleichzeitige Vorhandensein von Linsenfasern aller Altersstufen.

b) Anatomische Besonderheiten der Kaninchenlinse

Beim Kaninchen treffen sich die Fasern, abweichend von den Verhältnissen beim Menschen, am vorderen und hinteren Pol in einer radiären Linie, Die vordere Naht ist eine vertikale Linie, die Hintere eine Horizontale⁴⁹⁾. Die Kaninchenlinse beansprucht aufgrund ihrer Größe mehr Raum innerhalb des Bulbus, als die Menschliche. Der äquatoriale Durchmesser beträgt 9 - 11 mm, die Distanz vom vorderen zum hinteren Pol 7 mm. Die sphärische Gestalt ist also ausgeprägter als beim Menschen. Gegenüber der Hinterfläche erscheint die Vorderfläche abgeflacht, was in der Größe der jeweiligen Krümmungsradien zum Ausdruck kommt ($r_{ant} = 5,3 \text{ mm}$;

$r_{\text{post}} = 5,0 \text{ mm}$). Die Dicke der Linsenkapsel schwankt zwischen 5 und 25μ , die Linsenfäsern haben einen Durchmesser von $2 - 3 \mu$. Im Spaltlampenbild erscheinen die optischen Diskontinuitätszonen weniger stark ausgeprägt, als man es von der menschlichen Linse her gewohnt ist ^{49) 60)}.

c) Der Linsenstoffwechsel

Neben dem Erhaltungs- und Wachstumsstoffwechsel besitzt die Linse wahrscheinlich einen Tätigkeitsstoffwechsel.

Im Rahmen des Ersteren muß unter ständigem Energieaufwand die Durchsichtigkeit der Linse gewährleistet werden, es müssen Konzentrationsgefälle für Aminosäuren und Elektrolyte zwischen Kammerwasser und Linse aufrechterhalten und darüber hinaus der Stofftransport entgegen diesen Gradienten bewerkstelligt werden ⁴⁶⁾. Das Linseneiweiß wird im Organ selbst synthetisiert ¹⁹⁾, da die Linsenkapsel, die bei der Stoffaufnahme passiert werden muß und die in diesem Zusammenhang funktionell als Zellmembran aufgefasst werden kann, nur für Substanzen bis zum Molegewicht von ca. 500 - 700 permeabel ist, also nicht für Eiweißmoleküle. Weiter kann eine Änderung des Aminosäureangebotes im Kammerwasser eine Fehlbildung bei der Eiweißsynthese nach sich ziehen. Das Ablaufen des Wachstumsstoffwechsels während des ganzen Lebens folgt aus der Korrelation von Linsengewicht und Alter des Individuums ²⁰⁾.

Im Unterschied zu den übrigen brechenden Medien des Auges besitzt die Linse eine variable Refraktion. Die Akkommodation beruht auf Änderungen ihrer Gestalt. Die Dickenzunahme der Linse bei gleichzeitiger Abnahme des Äquatordurchmessers ist ein Prozess, der unter Beteiligung von Stoffwechselabläufen vonstatten geht. Wie Kleinfeld u. Mitarb. ²⁹⁾ festgestellt haben, ist bei rhythmisch elektrisch gereizten Linsen der

Gehalt an Glukose, Milchsäure und leicht hydrolysierbarem Phosphat vermindert, der Sauerstoffverbrauch vermehrt.

Von den verschiedenen Stoffwechselarten hat der Kohlenhydratstoffwechsel besondere Bedeutung, da durch seinen normalen Ablauf die erforderliche Energie bereitgestellt wird ⁶⁾. Die anaerobe Glykolyse steht beim Kohlenhydratabbau im Vordergrund, sie überwiegt den oxydativen Abbaueg ca. um das 10-fache. Außerdem besteht die Möglichkeit des Abbaues im Pentoseshunt, oder über den Sorbitweg, wobei zusätzlich TPN bzw. TPNH anfällt, das wiederum bei den verschiedenen anabolen Prozessen eine Rolle spielt ⁴⁶⁾. Der Sorbitolweg (Fructoseabbau) wird im Alter vermehrt beschritten. Ebenso die Phosphorylierung des Glycerins durch die Glycerokinase. Der Anteil des Zitronensäurezyklus am Kohlenhydratabbau ist wahrscheinlich nur sehr gering. Wegen der besseren Energieausbeute dieses Reaktionsweges sollen jedoch nach verschiedenen Berechnungen etwa 25 % der ATP bereitgestellt werden können. Die Energieausbeute aus dem Zitronensäurezyklus und dem Emden-Meyerhof-Zyklus nimmt mit zunehmendem Alter ab, wobei der Letztere stärker betroffen ist.

Der Brennstoff für den Kohlenhydratstoffwechsel, die Glucose, wird via Linsenkapsel aus dem Kammerwasser aufgenommen. Sie kann in Form von Glykogen in der Linse gespeichert werden. Da die Linsenkapsel nicht für Glykogen durchlässig ist, muß es in der Linse gebildet worden sein.

Störungen im Stoffwechselgeschehen haben ihre Hauptursache in veränderten Abläufen des Kohlenhydratabbaues, weil er durch seine vielen Verkettungen mit anderen Stoffwechselarten eine zentrale Stellung ein-

nimmt. Augenfällig ist insbesondere die Verknüpfung mit dem Phosphatstoffwechsel, da einerseits die Glykolyse nur über phosphorylierte Intermediärstufen ablaufen vermag, andererseits der Phosphatstoffwechsel beim Fehlen der aus dem Abbau der Glucose gewonnenen energiereichen Verbindungen zu erliegen droht ⁴³⁾. Kommt es zur Katarakt, so ist in jedem Fall auch der Eiweißstoffwechsel gestört. Bei menschlichen Linsen konnten mit dem Trübungsgrad der Linse zunehmende Aktivitätsverluste für die Enzyme ALD, LDH, MDH, G-6-PDH und TIM beobachtet werden ³¹⁾.

Die Intensität der Stoffwechselabläufe nimmt in den tiefergelegenen Linsenfaserschichten mit zunehmender Entfernung von der Oberfläche ab. Aber auch innerhalb der selben Schicht bestehen Unterschiede je weiter man vom Linsenäquator zum Zentrum hin fortschreitet, wie aus den Untersuchungen von v. Sallmann u. Mitarb. ⁵⁰⁾ über die Mitoserate der Epithelzellen in den einzelnen Bezirken hervorgeht. Während sehr viele Substrate und Enzymaktivitäten in der Linsenrinde in der größten Konzentration angetroffen werden, fanden Dardenne und Drechsler ⁷⁾, sowie Hockwin und Kleinfeld ²¹⁾ im Linsenkerne eine höhere Aktivität der LDH und der GPT als in der Rinde. Für die Geschwindigkeit der Stoffwechselabläufe dürfte letztlich jedoch die Entfernung vom Nahrungsmittel Kammerwasser und damit das Substratangebot, sowie die Möglichkeit der Abgabe von Metaboliten, die ausschlaggebende Rolle spielen ^{46) 21)}.

Einige Krankheiten der Linse zeichnen sich durch altersgebundenes Auftreten aus. Der Linsenstoffwechsel erfährt mit dem Alter nicht nur eine Reduzierung, sondern auch eine qualitative Änderung ⁴⁴⁾. Über altersbedingte Schwankungen der Fermentaktivitäten ist aus Untersuchungen an Rinderlinsen bekannt, daß die Aktivität für die LDH und G-6-PDH

in Kälberlinsen höher liegt, als bei Rindern ²¹⁾. Ebensolche Differenzen bestehen für die SDH sowie ALD, HK und GK. Hier jedoch auf den Kernbereich bzw. Bezirke der vorderen und hinteren Schale begrenzt ²¹⁾.

Entsprechende Versuche mit Kaninchenlinsen, bei denen man durch Zusatz von Zwischenstufen der Glykolyse zu den Linsenhomogenaten und anschließender Bestimmung des Einbaues von radioaktiv markiertem anorganischem Phosphor in die gebildete ATP Aufschluß über das Verhalten der Fermentaktivitäten zu erlangen suchte, führten zu Ergebnissen, die den Verhältnissen bei Rindern analog sind, also einer altersbedingten Abnahme der Fermentaktivitäten, die je nach Ferment und Linsentopographie unterschiedlich waren ³⁰⁾.

Auch die Linsenatmung ändert sich mit dem Alter; der Sauerstoffverbrauch nimmt ab ¹⁷⁾. Im Übrigen hat die Steigerung des Sauerstoffangebotes einen günstigen Einfluß auf den Energiehaushalt der Linse ³¹⁾.

d) Der Einfluß von Pilocarpin auf den Stoffwechsel der Linse

In vitro zeigen Linsen, die unter Zusatz von 10^{-3} M Pilocarpin für 24 Stunden bei 37°C inkubiert werden, eine Verschiebung von den energiereichen Phosphatverbindungen zu den Energieärmeren bei gleichem Gesamtgehalt ²²⁾. Pilocarpin mindert die Aktivität der G-6-PDH, bei höheren Pilocarpinkonzentrationen kommt es sogar zur Blockierung und schließlich zur Umkehr der Enzymreaktion. Dieser Effekt kann - eine nicht zu lange Einwirkungsdauer des Pilocarpin vorausgesetzt - aufgehoben werden: durch die Erhöhung der TPN-Konzentration wird dann die TPNH-Bildung wieder in Gang gebracht ²²⁾.

Außerdem vermag Pilocarpin in Konzentrationen von mindestens 10^{-3} M die Linsenatmung völlig zu hemmen ⁴²⁾. In diesem Zusammenhang ist wichtig zu wissen, daß 20 min nach Eintropfen von 2 %igem Pilocarpin in den Conjunctivalsack $1/5 - 1/10$ der verabfolgten Menge im Kammerwasser nachweisbar ist ⁴⁵⁾, eine Konzentration, die in der Lage ist, den Linstoffwechsel durch die Behinderung der Sauerstoffaufnahme ungünstig zu beeinflussen.

Der eigentliche Angriffspunkt des Pilocarpin im Stoffwechsel der Linse ist nach wie vor unbekannt.

3. Experimentelles Glaukom

Unter dem Begriff des Glaukoms werden alle Krankheiten zusammengefasst, die von einer Steigerung des intraokularen Druckes begleitet sind, welche über die Höchstwerte Gesunder hinausgeht. Ein intraokularer Druck von 26 mm Hg ist nur mehr mit einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 0,1 % als physiologisch anzusehen. Je mehr dieser Wert überschritten wird, desto wahrscheinlicher handelt es sich um einen krankhaften Vorgang ³⁷⁾.

Beim Kaninchen liegen die physiologischen Druckwerte insgesamt über der Normgrenze des menschlichen Augendruckes. Die angegebenen Werte schwanken, wobei die Art der Anaesthesie nicht ohne Einfluß ist. Den höchsten Durchschnittswert ermittelten Schmerl und Steinberg ⁵²⁾ 1946 mit 30 mm Hg. Die Messung erfolgte mit dem Schiøtz Tonometer. Langham ³⁴⁾ kam bei Urethan-Narkose auf 20,6 mm Hg, bei Nembutal-Narkose auf 17,2 mm Hg. Bei ebenfalls mit Urethan narkotisierten Kaninchen gelangte Sears ⁵⁴⁾ zu einem Wert von 18,4 mm Hg. Stone und Priot ⁵⁷⁾ fanden mit 23 mm Hg

bei örtlicher Betäubung einen höheren Wert gegenüber den Messungen bei Allgemeinnarkose. Hierbei schwankten ihre Ergebnisse zwischen 19,7 mm Hg und 20,8 mm Hg.

Die seit fast 100 Jahren andauernden Versuche, auf tierexperimentellem Wege Licht in das Dunkel der Glaukom-Aetiologie zu bringen, übertreffen in ihrer Anzahl die verschiedenen dabei beschrittenen Lösungswege nur um ein Geringes. Prinzipiell ergeben sich folgende Möglichkeiten, den intraokularen Druck zu erhöhen: Einmal die Hemmung der Blutzirkulation und zum anderen die Hemmung der Kammerwasserzirkulation.

Die flüchtigen, nur Stunden anhaltenden Drucksteigerungen, wie sie durch Nervenreizung (Trigeminus und Sympathicus), durch Luft-einblasung in die Vorderkammer ⁵⁾, durch die Durchschneidung oder Unterbindung der äußeren Augenmuskeln ²⁹⁾ u.s.w. zu erzielen sind, bleiben hier außer Betracht, da sie für länger laufende Versuchsreihen unbrauchbar sind.

Die erste Methode der lokalen Erhöhung des Blutdruckes durch Herbeiführen eines venösen Hochdruckes ist die Älteste. Leber ³⁶⁾ machte 1873 den Anfang. Er unterband die Vortexvenen bei ihrem Austritt aus dem Auge. Die resultierende Druckerhöhung war jedoch nur vorübergehend, denn früher oder später kam es durch die Eröffnung von Anastomosen über die vorderen Ciliargefäße zur Normalisierung der Verhältnisse. Diese Erfahrung mußten eine Reihe weiterer Untersucher in den folgenden Jahren teilen.

Auch die Verlegung der Gefäßligatur an den hinteren Pol ²⁵⁾, oder die lokale Hemmung des Kreislaufes durch diathermische Kauterisation ²⁵⁾ brachten lediglich eine Drucksteigerung von wenigen Wochen bzw. 2 - 20 Tagen. Eine Erhöhung des intraokularen Druckes für 2 bis 3

Wochen erreichten Flocks u. Mitarb.¹²⁾ durch Umschlingen des Augapfels mit einem 4 mm breiten Gummiband am Äquator. Luntz⁴⁰⁾ gelang es 1961 Glaukom zu erzeugen. Der Druck bewegte sich während der mehrmonatigen Beobachtungszeit ständig oberhalb des Normbereiches. Die Erhöhung des Kammerwasser-Abflußwiderstandes wurde bewirkt durch episklerale Injektion von Phenol 5 %ig in Mandelöl gelöst.

Der Weg zum Glaukom über die Hemmung der Kammerwasserzirkulation ist noch variantenreicher, als der oben Beschriebene. Das Ziel besteht meistens in der Verstopfung des Kammerwinkels. Dabei kommt in Frage:

Die rein mechanische Verstopfung der Filtrationskanäle durch Injektion mit Suspensionen von Partikeln geeigneter Größe in die Vorderkammer.

Ähnliches läßt sich erreichen, wenn man eine entzündliche Reaktion im Kammerwinkel hervorruft, die zu einer dauerhaften Synechie führt.

Eine weitere Möglichkeit ist schließlich die Anregung einer proliferativen Reaktion des Endothels im Kammerwinkel.

Letzteres wurde erstmals 1907 von Erdmann¹⁰⁾ beobachtet. Er erzielte die Kammerwasser-Abflußbehinderung durch Injektion der elektrolytischen Produkte von Eisen, die er bei der Elektrolyse des vorher abpunktierten Kammerwassers gewonnen hatte. Dieser Gedanke ist von verschiedenen Autoren^{53) 48)} in der Folgezeit wieder aufgenommen worden. Sie änderten die Versuchsanordnung ab, indem sie die Elektrolyse in das Auge verlegten und die Stromstärke und Einwirkungszeit variierten. Die Resultate wurden dadurch nicht besser.

Teilerfolge mit Drucksteigerungen von maximal 3 Monaten konnte Bentzen ²⁾ 1895 verbuchen. Seine Methode, die aufgrund der diffizilen Technik einige Übung erfordert, basiert auf der Verwachsung des Kammerwinkels, hervorgerufen durch eine Entzündung, die er durch Zerreissen der Descemet'schen Membran an der Corneaskleralgrenze mit einer abgestumpften Discisionsnadel setzte.

Die mechanische Blockierung des Kammerwasserabflusses ist Grundgedanke der meisten Experimente in den sechziger Jahren. Injektion vom flüssigem Paraffin in die Vorderkammer ¹³⁾ verursacht nach wenigen Stunden ein Platzen des Bulbus am Limbus corneae in 25 % der Fälle. Dagegen ist es mit einer 0,1 %igen Paraffinemulsion möglich, über eine Verödung der Fontana'schen Räume Drucksteigerungen mit einer Erfolgsrate von 50 % auszulösen ²⁶⁾. Auf die Injektion von Methylcellulose (0,5 - 1,0 %ig) folgt zwar ein rascher Anstieg des intraokularen Druckes, jedoch fehlen hier Langzeitbeobachtungen ^{51) 4) 28)}.

De Carvalho ⁶⁾ injizierte eine Suspension von Wattefäden mit einer durchschnittlichen Länge von 0,025 mm in die Vorderkammer. In 88 % der Fälle stellte sich innerhalb von 60 min eine Drucksteigerung auf 38 - 48 mm Hg ein. Der Druckverlauf während der bis zu 30 Tagen dauernden Beobachtungszeit war vollkommen gleichmäßig.

Als weitere Materialien zur Obstruktion der Kammerwasserabflußwege fanden abgetötete *Prodigiosus* Bazillen ²⁵⁾ (*Serratia marcescens* - Teilchengröße 0,75 μ) und Angiopac der Union Chimique Belge ²⁵⁾ (Teilchengröße 1,5 μ) Verwendung. Diese Versuche erbrachten eine 3 bis 4 wöchige Drucksteigerung auf 40 - 60 mm Hg. Die Injektion einer Aufschwemmung von Haarpigmentkörnern ²⁶⁾ zeitigte lediglich kurzdauernde positive Resultate.

Einen gegenüber der einfachen Injektion von Substanzen erhöhten technischen Aufwand erfordert der von Kupfer ³²⁾ 1962 beschrittene Weg. Er implantierte einen Polyäthylenschlauch zirkulär in den vorderen Kammerwinkel. Nach 24 Stunden stellte sich bei 6 von 10 Tieren eine Druckerhöhung auf 50 - 60 mm Hg für die Dauer von 3 Monaten ein.

Widersprüchliche Auffassungen bestehen über die Wirkung von Argemonöl (*Argemone mexicana* = mexikanischer Stachelmoor) und Sanguinarin, einem Alkaloid aus Argemonensamen-Öl. In den ersten diesbezüglichen Experimenten konnte Hakim ¹⁵⁾ 1954 beiden Substanzen einen Augendruck steigernden Effekt bescheinigen. Die Ergebnisse werden von Lieb und Scherf ³⁸⁾, sowie Leach und Lloyd ³⁵⁾ bestätigt. Letztere fanden außerdem, daß auch Citral, ein aktiver Bestandteil von Orangenöl, den intraokularen Druck anhebt.

Demgegenüber gelang es Berggren ³⁾ nicht, die von Leach u. Mitarb. beobachteten Wirkungen des Citral zu reproduzieren. Dobbie u. Mitarb. ⁹⁾ lehnen Sanguinarin als mögliche Ursache eines Glaukoms ab, und Johnson ²⁷⁾ konnte weder nach Gabe von Sanguinarin, noch von Citral oder Orangenöl irgendwelche Veränderungen an den Augen nachweisen. Lediglich nach subconjunctivaler Injektion von 2 mg Sanguinarin erfolgte ein Druckanstieg

IV. Experimenteller Teil

1. Material

Als Versuchstiere kamen 32 Kaninchen ohne besondere Berücksichtigung von Rasse und Geschlecht mit einem durchschnittlichen Alter von 2 1/2 Monaten zur Verwendung. Die Körpergewichte schwankten zwischen 900 und 2900 g. Die Tiere wurden mit Somnifen i.v., 0,4 ml/kg Körpergewicht, narkotisiert. Unmittelbar vor jedem Eingriff erfolgte darüber hinaus Lokalanaesthesie an beiden Augen durch Eintropfen von Kerakain in den Conjunctivalsack. In den ersten Tagen nach dem Eingriff bekamen die Tiere einen Antibiotika-Schutz, lokal am Auge Leukomycintropfen und i.m. Supracillin bzw. Omnamycin.

2. Versuchsanordnung

Es wurden 6 Versuchsreihen durchgeführt, bei denen verschiedene, oder auch nur geringfügig modifizierte Methoden zur Anwendung kamen. Das Ziel war die Erzeugung eines beidäugigen Glaukoms bei möglichst vielen Tieren über einen längeren Zeitraum.

Die erste Maßnahme bestand jeweils in der Ermittlung eines Drucknormwertes für jedes Auge. Er wurde gebildet als Mittelwert mehrerer Messungen an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen. Die Messungen erfolgten mit dem Schiötz Tonometer und die Umrechnung der ermittelten Werte auf mm Quecksilbersäule unter Verwendung der Eich Tabelle nach Friedenwald von 1955.

Vor einem drucksteigernden Eingriff wurde außerdem der Linsenfundus des unbehandelten Auges an der Spaltlampe erhoben und zeichne-

risch fixiert. Während der dem Eingriff folgenden 6 Wochen wurde täglich eine Druckmessung am späten Vormittag ausgeführt. Für die abschliessende Beobachtungszeit genügten Messungen in einwöchigen Intervallen; für die Kontrollen der Spaltlampenuntersuchungen waren noch längere zeitliche Abstände ausreichend.

Eine Woche nach Versuchsbeginn setzte die Behandlung mit Pilocarpin ein, anfänglich in Tropfenform, später als 2 %ige Salbe jeweils auf dem linken Auge gegeben. Das rechte Auge diente zur Kontrolle.

3. Ergebnisse und Diskussion der Untersuchungen

Aus der Problemstellung der Arbeit ergeben sich folgende Forderungen für die experimentelle Methode:

Die Drucksteigerung muß lange, d.h. über einen Zeitraum von mehreren Wochen, oder besser Monaten bestehen.

Die Technik soll einfach auszuführen und ohne grossen Aufwand sein. Alle Nebenerscheinungen sind unerwünscht.

Eine Sichtung der in der Literatur angegebenen Methoden unter diesen Voraussetzungen läßt den Weg über die Hemmung der Kammerwasserzirkulation durch mechanische Verstopfung der Kammerwasser-Abflußwege am erfolgreichsten erscheinen.

Bei der ersten Versuchsserie mit 10 Kaninchen gelangte die von De Carvalho ⁶⁾ beschriebene Methode zur Anwendung. Dazu wurde gewöhnliche Watte nach Gefrieren mit einem Gefriermikrotom auf 20 ~~µ~~ Schichtdicke geschnitten, das Schnittgut in A. bidest. suspendiert und anschließend sterilisiert. Bei der Injektion erwies sich folgendes Verfahren als besonders geeignet: Einstechen einer Kammerwasserpipette

mit 18er Kanüle dicht am Limbus corneae in das mit einer Pinzette fixierte Auge des auf der Seite liegenden Tieres, Ablassen des Kammerwassers, vorsichtiges Austauschen der Pipette gegen die Spritze mit der aufgezogenen Wattesuspension und Injektion der vorbereiteten Lösung bis die Vorderkammer wieder steht.

Komplikationen traten auf, wenn sich die Tiere unwillkürlich bewegten. So kam es in einigen Fällen zu Verletzungen der Iris, zu Vorderkammer-Blutungen, oder zum Herausrutschen der Kanüle beim Wechsel von Kammerwasserpipette zu Spritze. Nach unseren Beobachtung war ein Blendungseffekt dafür verantwortlich zu machen, der beim Einströmen der Wattesuspension in die Vorderkammer bei direkter Beleuchtung des Operationsfeldes auftrat.

Der Verlauf des intraokularen Druckes zeigte nach anfänglicher Hypotonie zunächst starke Schwankungen und pendelte sich dann allmählich wieder auf den Ausgangswert ein. In den folgenden Wochen bildte sich keine signifikante Differenz zwischen den Augen mit und ohne Pilocarpin aus.

Nach fünfmonatiger Beobachtungszeit wurden 7 Tiere - 3 waren aus ungeklärter Ursache eingegangen - mit 30 μ Watte in der erprobten Art nachinjiziert. Die Beobachtung der so behandelten Tiere erstreckte sich über einen Zeitraum von 6 Monaten, in dem neben Spaltlampenuntersuchungen Druckmessungen in einwöchigen Abständen ausgeführt wurden.

Bei allen Tieren zeigte sich beim paarweisen Vergleich des Augendruckes der Augen mit und ohne Pilocarpin eine signifikante Differenz mit einer statistischen Wahrscheinlichkeit von 99,9 % - über einen Zeitraum von im ungünstigsten Fall 11 Wochen (siehe Abbildungen 2 u.3).

Die Linsenbefunde liessen eine stetig zunehmende Verdichtung der Kernstruktur und Vergrößerung der Konturen von vorderer und hinterer Naht erkennen. Die Veränderungen imponierten jedoch so dezent, daß eine Abgrenzung gegenüber physiologischen Alterationen im Rahmen des Alterungsprozesses zumindest fragwürdig erscheint. Eine eindeutige Katarakt war in keinem Fall zu beobachten (siehe Abbildung 1).

Um einerseits festzustellen, ob sich mit 30 μ Watte allein (also ohne daß vorher 20 μ Watte gespritzt worden war) bereits eine Drucksteigerung erzielen ließ, und um andererseits möglichst viele Tiere mit erhöhtem intraokularen Druck zu haben, wurden nochmal 5 Tiere mit 30 μ Watte nachinjiziert. Die Injektion wurde nach 3 Wochen wiederholt.

Bei 4 Tieren war eine statistisch gesicherte Druckdifferenz zwischen den Augen mit und ohne Pilocarpin festzustellen. (Bei allen Versuchen wurde ja immer auf dem linken Auge Pilocarpin gegeben, während das Rechte Kontrollauge war.) Eine echte Drucksteigerung ließ sich allenfalls bei 2 Tieren herauslesen (siehe Tabelle 1).

Die Spaltlampenuntersuchungen mußten schon nach der ersten Watteinjektion eingestellt werden, da entweder die Watte selbst, oder die Synechien bei der iatrogenen Miosis, die verhindern sollte, daß sich Watte anstatt im Kammerwinkel auf der Linsenvorderfläche ablagerte, einen Einblick in die Augen verhinderten.

Ein weiterer Versuch mit ebenfalls 5 Tieren, bei dem die Wirkung einer Injektion von 40 μ Watte geprüft werden sollte, scheiterte an dem unzulänglichen Tiermaterial. 4 Tiere gingen bereits im Verlauf der ersten Woche ein.

Ebenfalls negativ verliefen zwei andere parallel laufende Versuchsreihen.

Eine mit 10 Tieren angesetzte Serie basierte auf der Methode, die Luntz ⁴⁰⁾ entwickelt hatte. Er injizierte seinen Kaninchen Phenol, 5 %ig in Mandelöl gelöst, in das Episkleralgewebe in allen vier Quadranten des Auges, u.z. in Portionen von je 0,06 ml Lösung. Diese Prozedur wurde nach 2 und 4 Wochen wiederholt. In 9 von 10 Fällen beschreibt er eine Druckerhöhung, die während der gesamten Versuchsdauer von 40 Wochen bestand. Da nach Rücksprache mit dem Autor ein positives Resultat ausschließlich bei Verwendung von grauen Chinchilla-Kaninchen in Aussicht gestellt wurde, eine solche Rasse aber leider nicht zu unserer Verfügung stand, wurde das Experiment nach der ersten, bereits erfolgten Injektion abgebrochen.

Ohne Ergebnis verlief auch die Serie mit 3 Tieren aus dem abgebrochenen Versuch, bei dem in die Vorderkammer injiziertes Agar-Agar die Obstruktion der Kammerwasser-Abflußwege besorgen sollte. Agar-Agar ist ein Polysaccharid der Galaktose. Es wird aus asiatischen Algen gewonnen und dient als Nährboden für Mikroorganismen. Zur Verwendung kam eine speziell gereinigte Agar-Art (MERCK 1614), die bei Schichtdicken im Millimeterbereich ein wasserklares Aussehen besitzt - eine unabdingbare Forderung, wenn Linsenbefundungen an der Spaltlampe beabsichtigt sind.

Das Injektionsverfahren wurde aus der Versuchsreihe mit der Wottesuspension übernommen. Um den Agar während der Injektion flüssig zu halten, mußten alle Instrumente im Wärmeschrank auf 40°C aufgeheizt werden. Denn der einmal erstarrte Agar läßt sich zwar durch Druck wieder verflüssigen und so durch eine enge Kanüle pressen, aber beim erneuten Erstarren wird er nie so vollkommen homogen wie vorher, und jede Luftblase, oder Unregelmäßigkeit in der Dichte wirkt sich nachteilig auf die optischen Eigenschaften aus.

Die 3 Tiere wurde mit 0,75 % igem Agar-Agar injiziert. Das Fehlen jeglicher Drucksteigerung auch nach elfwöchiger Registrierung des Druckverlaufes ließ die Einstellung der Beobachtungen ratsam erscheinen.

Bemerkenswerterweise war nach dieser Zeitspanne der Agar, der zunächst die gesamte Vorderkammer ausgefüllt hatte, nurmehr in spärlichen Resten vorhanden. Diese lagen abgekugelt auf der Irisvorderfläche, wobei es zu Verwachsungen und Vaskularisationen, von der Unterlage ausgehend, gekommen war. Hiermit in Übereinstimmung befindet sich die von Hamperl ¹⁶⁾ beschriebene Beobachtung, daß in die vordere Augenkammer injiziertes Agar-Gel durch einwuchernde Fibroblasten allmählich abgebaut wird.

Gleichzeitig mit obigem Versuch wurden 2 Tiere mit Agar-Agar 5 %ig injiziert. Die erste Druckmessung 1 1/2 Stunden nach Injektion ergab einen Druckwert von über 81 mm Hg, d.h. das Tonometer vermochte die Cornea nicht einzudellen. Das erste Tier hatte einen Normalwert von 20,8 mm Hg auf beiden Augen. Zunächst erfolgte der rasante Druckanstieg bis über den Messbereich des Tonometers hinaus. Bis zum 3. Tag

nach der Injektion war der Druck im rechten Auge bis auf 37 mm Hg abgesunken, der linke Bulbus war rupturiert und die Druckwerte bewegten sich tief im hypotonen Bereich an der Grenze der Messbarkeit. Das zweite Tier zeigte für beide Augen einen parallelen Druckverlauf. Erst am dritten Tag trat der Druck wieder in den Messbereich des Tonometers ein und blieb dann konstant auf einem Wert, der dem Doppelten des Ausgangsdruckes entsprach. Alle Augen zeigten starke Chemosis und Cornaeoedem. Die Tiere waren nicht in der Lage Nahrung aufzunehmen und mußten deshalb 10 Tage nach Versuchsbeginn getötet werden.

Von den verschiedenen Methoden erwies sich die wiederholte Watteinjektion zur Erzeugung einer langdauernden intraokularen Druck-erhöhung als recht gut geeignet.

Die Behandlung mit Pilocarpin führte zwar nicht zur Normalisierung des experimentell erzeugten hohen intraokularen Druckes, jedoch liessen sich zwischen mit Pilocarpin behandeltem und nicht behandeltem Kontrollauge signifikante Druckdifferenzen nachweisen.

Spaltlampenuntersuchungen der Linsen dieser Kaninchen, auf deren Schwierigkeiten bereits eingegangen wurde, liessen keine Seitendifferenz erkennen. Untersuchungen über das Verhalten von verschiedenen Enzymaktivitäten in diesen Linsen nach Beendigung der Versuchsserien, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll (Hockwin u. Elbel ²³), blieben gleichfalls ohne erkennbaren Unterschied.

Es wird also weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, zu klären, ob die in den vorliegenden Experimenten erzeugte intraokulare Drucksteigerung beim Kaninchen geeignet ist, als unterschwellige Noxe

†

bei der Ausbildung von den eingangs beschriebenen Additionskatarakten
wirksam werden zu können.

V. Zusammenfassung

In dieser Arbeit sollte der Frage nachgegangen werden, ob erhöhter intraokularer Druck zusammen mit Pilocarpin Auswirkungen im Sinne einer Additionskatarakt hervorzurufen geeignet ist. Dazu war es notwendig, eine intraokulare Drucksteigerung experimentell zu erzeugen. Diese Voraussetzung erwies sich als Hauptproblem.

In der Literatur wird nach kurzen Ausführungen über das Pilocarpin und seine Wirkungen, sowie über die Linse und deren Stoffwechsel ein kurzer Abriß der verschiedenen Methoden zur experimentellen Glaukom-erzeugung gegeben.

Im experimentellen Teil erfolgt die ausführliche Beschreibung der hier zur Anwendung gelangten Methoden, von denen sich die zweimalige intraokulare Injektion einer Suspension von Watte, die in 20 bzw. 30 μ lange Stücke geschnitten worden war, als die Geeign^eteste erwies. Das Verfahren entspricht im Wesentlichen dem von De Carvalho ⁶⁾ entwickelten.

Die so behandelten Tiere - Kaninchen mit einem Durchschnittsalter von 2 1/2 Monaten - bekamen von der ersten Woche nach dem drucksteigernden Eingriff an am linken Auge täglich 2 %ige Pilocarpin-salbe in den Conjunctivalsack eingestrichen. Dies bewirkte zwar keine Drucknormalisierung auf dem linken Auge, doch bildeten sich signifikante Druckdifferenzen gegenüber dem rechten Kontrollauge aus.

Die Frage, ob erhöhter intraokularer Druck unterschwellig kataraktogen wirkt, konnte nicht schlüssig beantwortet werden.

VI. Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1

O.D.

O.S.

26. 9.66



Watteinjektion 20 μ

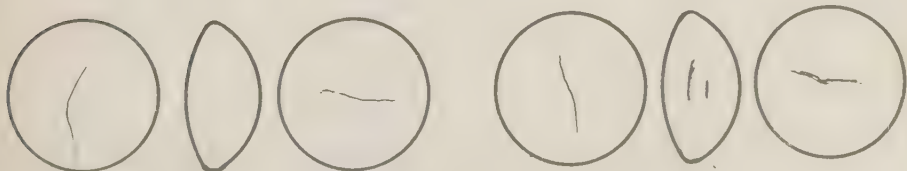
Pilocarpin 2 % 11.10.66



20.10.66



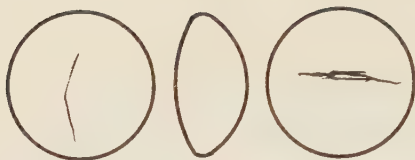
4.11.66



O.D.

38

O.S. 7.12.66

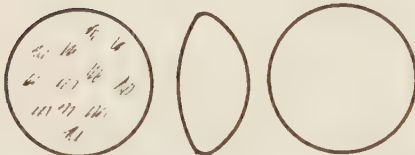


21.12.66



Watteinjektion 30 μ

28. 2.67



Wattepartikel

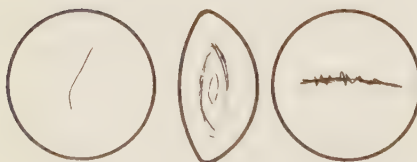
verhindern Einblick

22. 5. 67



Watte

22. 7. 67



Watte

6. 9.67

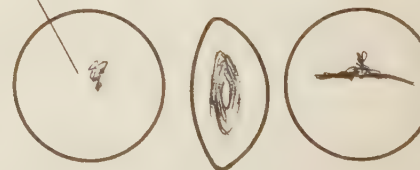


Abbildung 2

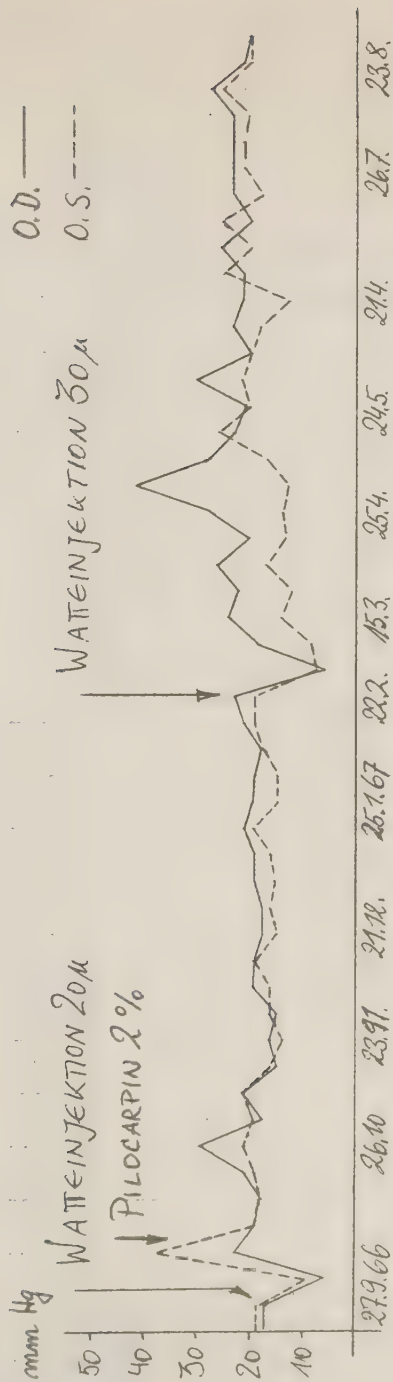


Abbildung 3



Tabelle 1

VERGLEICH ZWEIER DURCHSCHNITTE bei paarweiser Anordnung der Meßwerte

1 - 7 = intraokularer Druck von Tieren, die erst mit 20μ Watte, dann mit 30μ Watte injiziert wurden.

8 - 12 = intraokularer Druck von Tieren, die zweimal mit 30μ Watte injiziert wurden.

Lfd. Nummer	Differenz	Standard - Abweichung	Varianz	Zahl der Freiheitsgrade	Berechnetes t	2 p
1	-5,33	3,094	9,57	12	6,20	0,001
2	-7,275	4,824	23,27	11	5,23	0,001
3	-8,03	5,298	28,07	12	5,462	0,001
4	-9,49	6,786	46,05	9	4,42	0,005/0,001
5	-6,76	5,355	28,67	12	4,555	0,001
6	-11,41	6,845	46,85	12	6,014	0,001
7	-8,77	7,378	54,44	13	4,447	0,001
8	0,13	4,51	20,35	9	0,091	0,95/0,90
9	-5,69	5,65	31,93	12	3,64	0,005/0,001
10	-3,55	5,075	25,75	10	2,32	0,05/0,025
11	-7,48	6,465	41,79	10	3,84	0,005/0,001
12	-9,02	5,334	28,44	9	5,34	0,001

Herrn Professor Dr. E. Weigelin danke ich für die Überlassung
des Themas.

Herrn Professor Dr. O. Hockwin möchte ich für seinen ständigen Rat
und sein freundliches Entgegenkommen ganz herzlich danken.

Für ihre technische Hilfe gilt mein besonderer Dank

Frau E. Noll und Herrn W. Licht

L e b e n s l a u f

Am 17. Juli 1940 wurde ich als Sohn des Universitätsprofessors Dr. Herbert Elbel und dessen Ehefrau Elisabeth Elbel, geborene Feldmann, in Heidelberg geboren. Von 1946 bis 1951 besuchte ich die Volksschule in Bonn und im Anschluß daran das Staatliche Beethoven-Gymnasium, wo ich am 13. März 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung des Wehrdienstes nahm ich im Sommersemester 1962 das Medizinstudium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn auf. Hier legte ich am 29. Oktober 1965 die ärztliche Vorprüfung ab. Auch während der klinischen Semester war ich in Bonn immatrikuliert.

Am 14. Februar 1969 legte ich dort mein medizinisches Staatsexamen mit dem Urteil "gut" ab.

